

⑬ 日本国特許庁 (JP)  
⑭ 公表特許公報 (A)

⑮ 特許出願公表

昭58—501174

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/32  
9/52

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C  
7057—4C

⑰ 公表 昭和58年(1983)7月21日

部門(区分) 3(2)  
審査請求 未請求  
予備審査請求 有  
(全 7 頁)

⑱ 経口投与可能な薬剤組成物

⑲ 特 願 昭57—502251  
⑳ 出 願 昭57(1982)7月28日  
㉑ 翻訳文提出日 昭58(1983)3月30日  
㉒ 国際出願 PCT/GB82/00235  
㉓ 国際公開番号 WO 83/00435  
㉔ 国際公開日 昭58(1983)2月17日  
㉕ 優先権主張 ㉖ 1981年7月31日 ㉗ イギリス(GB)  
㉘ 8123573  
㉙ 発 明 者 ローデス・ジョン  
イギリス国ウエルズ・カーディフ・シ  
ンコード・ナントファー・ロード25

㉚ 発 明 者 エバンズ・ブライアン・ケネス  
イギリス国ウエルズ・サウス・グラモ  
ーガン・ダイナス・ボイス・ザ・コモン  
・メアベイル9  
㉛ 出 願 人 ジェー・ビー・ティロット・リミテッド  
イギリス国ロンドン・ダブリュー1エヌ  
2 ビーアール・ハーレー・ストリート25  
㉜ 代 理 人 弁理士 竹内卓  
㉝ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許),  
CH(広域特許), DE(広域特許), DK,  
FI, FR(広域特許), GB, JP, LU  
(広域特許), NL(広域特許), NO, SE  
(広域特許), US

(23)

特許請求の範囲

1. 薬理活性物質を含有し、かつ胃液および pH 7 未満の腸液には不溶であるが結腸液には溶解する陰イオン性ポリマーで被覆され、前記被覆が結腸に達するまでは経口投与形態がそのまま残るような厚みである固形経口投与形態から成る、薬理活性物質を大腸に選択的に投与するための経口投与可能な薬剤組成物
2. 陰イオン性ポリマーが陰イオン性カルボキシル・アクリルポリマーである特許請求の範囲第1項に記載の組成物。
3. 陰イオン性ポリマーが部分的にメチルエステル化されたメタクリル酸ポリマーである特許請求の範囲第2項に記載の組成物
4. 被覆が75—125ミクロンの厚みである特許請求の範囲第1項に記載の組成物。
5. 被覆が80—100ミクロンの厚みである特許請求の範囲第4項に記載の組成物。
6. 経口投与形態が錠剤である特許請求の範囲第1項に記載の組成物。
7. 経口投与形態がカプセルである特許請求の範囲第1項に記載の組成物。
8. 薬理活性物質が5-アミノサリチル酸または固形的に許容し得るその塩またはエステルである特許請求の範囲第1項に記載の組成物。
9. 薬理的に許容し得る物質がブレンソロンま

(24)

たはその塩、インドメサシン、またはイブプロフェンである特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

10. 5-アミノサリチル酸または製剤的に許容し得るその塩またはエステルを含有し、かつ遊離カルボキシル基とエステル基の比が約1:2である部分的にメチルエステル化されたメタクリル酸ポリマーで60—150ミクロンの厚みの層に被覆されたカプセルまたは錠剤であり、それによって前記カプセルまたは錠剤が結腸に達するまではそのまま残ることからなる経口投与可能な薬剤組成物。

11. 薬理活性物質を含有する固形経口投与形態を、胃液および pH 7 未満の腸液には不溶であるが結腸液には溶解する陰イオン性ポリマーで前記経口形態が結腸に達するまではそのまま残るに十分な量で被覆することから成る薬理活性物質を大腸に選択的に投与するための経口投与可能な薬剤組成物の製造方法。

(1)  
明 細 書  
経口投与可能な薬剤組成物

本発明は薬理学的に活性のある物質の大腸投与に関するものである。前記目的に合う経口投与可能な薬剤組成物を提供する。本発明は、それだけに限らないが、特に、結腸あるいは直腸疾患の治療を目的とした5-アミノサリチル酸（以下5-ASAと略す）の投与に適用される。

結腸あるいは直腸疾患の治療には、口唇部位に薬理学的に活性な物質を適用することが必要であろう。しかし、経口投与が可能な薬剤組成物は、薬理活性物質が結腸や直腸に到達する前に消化管で吸収される結果不活化されることが多い。従って、結腸または直腸への薬理活性物質の供給は、従来から結腸あるいは直腸剤による直腸内投与により行われて来た。しかし、直腸内投与は経口投与に比し使い易い方法ではなく、また患者にとつても歓迎される方法ではない。さらに、前記直腸内投与は、結腸の右側部の治療には適当ではない。特に、瘻瘻は直腸にのみ有効であり、また瘻瘻剤は結腸左側部以外には殆んど到達しない。

経口投与可能な薬剤の「徐放」剤が幾つか考えられている。徐放化は、薬剤組成物の物理的性状あるいは有効成分の崩壊体の薬化学性状に起因しうる。経口投与用の錠剤やカプセル剤をコーティングすることにより、錠剤やカプセルが胃の酸性環境または小腸のアルカリ性環境に到達した時に崩壊し、薬理活性物質を徐

(3)

放する。登録商標ゼルバ（Gelva）C3-V30として入手可能）であり、明細書に記載されているその他の特定された樹脂は、カルボキシル化ポリビニルアセート、ポリビニル/無水マレイン酸共重合体、ポリ（メタクリル酸）、エチレン/無水マレイン酸共重合体、エチルセルロース、メタクリル酸/メタクリル酸メチル共重合体、ワックスおよびセラック混合物を含むこれらの混合物である。セルロース・アセート・フタル酸塩を含有する典型的なコーティング溶液でコーティングした、包埋した粒子の錠剤について報告されている。

英国特許明細書NO. 1219026に示されているキャリアー・システムは、錠剤が胃腸管を通過した時点の樹脂の崩壊率あるいは溶出率に依存しているということが認められよう。胃腸管、特に胃における滞留時間には大きなばらつきがあり、患者によつて変動した同一患者でも時間によつて変動するので、この時間依存性は薬理活性物質の投与を結腸にのみ限定することを不可能にしている。現在、英国あるいはその他の国で入手できる適切な製品がなく、さらに更新料を支払わなかつたため1979年に特許が切れたので、このキャリアー・システムは実質的には満足すべきものではないと考えられる。

陰イオン性ポリマーが、長年、有効成分の徐放化や緩効化のために、錠剤その他の経口剤のコーティング

(2) 特表昭58-501174 (2)

々に放出するようにすることが知られている。同様に、錠剤やカプセルに、その中に含有される薬理活性物質を通過させ得、かつその薬理活性物質がそれを通して徐々に放出されるコーティングを施すことが知られている。

英国特許明細書NO1219026（1971年1月公開）では、特殊な溶解性を有し緩徐に分解あるいは溶解するような樹脂に薬理学的に活性のある物質の各粒子を包埋することにより、この薬理活性物質を選択的に大腸に投与するための経口投与可能な薬剤組成物を提供できると提案されている。樹脂としては、薬理活性物質が樹脂によつて、ほぼ保藏された状態のままその粒子が患者の胃と小腸を通過させるようなもの、および粒子が大腸に到達した時に活性物質をほぼ完全に放出させるような樹脂を選択する。特に、樹脂の特性と量については、一定量の作用物質を包埋したものをストールーゲルシベルグ（Stoll-Gersberg）崩壊錠口に入れ、人工腸液（米国薬局方XVII版（1965）919ページに収録して調製するが、パンクレアチンは添加しない）に浸し、特許明細書の記載に従つて操作した時、人工腸液中に本物質を入れてから1時間以内に2～12%、3時間以内に18～88%が溶出するように設定する。溶出率がpH依存ではなく時間に依存するように樹脂を選択すると特記されている。選択された樹脂は高粘度ビニルアセート樹脂（

(4)

材料に用いられてきたことが知られている。特に、少なくとも1974年以降、メタクリル酸とメタクリル酸メチルエステルの陰イオン性共重合体がコーティング材として用いられていることが知られている。この種のポリマー（登録商標ユードラジツト（Eudragit）Sとして入手可能）は登録のカルボキシル基とエステル基の比率が約1：2で平均分子量は135,000であり、胃液中では不溶で腸液中では溶解である。一方、前述の比率が約1：1である点のみが異なっている登録の共重合体（登録商標ユードラジツト（Eudragit）Lとして入手可能）も胃液中では不溶であるが、腸液中では溶け易い。これらの共重合体は、通常、25～40ミクロンの厚さにコーティングされ、（腸液中で）溶解の共重合体は、通常、溶解性の共重合体の（腸液中での）溶解を減少させるために用いられる。一般的に言つて、陰イオン性ポリマーでコーティングした経口剤が水性媒体中で溶解するためにはpHが7以下、通常は5.5～7である必要がある。ユードラジツトSはpHが約7で溶解するが、前述のとおり、通常ユードラジツトLと混合して用いられる。我々が知る限り、この混合物はpH7以下では必ず溶解する。

サリチルアゾスルファピリジン（スルファサラジンまたはサラゾピリンとしても知られており、以下5-ASPと略す）は、ジアゾ結合によつてサリチル酸塩と

結合しているスルファピリジンから成っており、肺炎、クローン病、特発性直腸肛門炎および慢性膵炎の治療に有用である。SASPを経口投与した場合、結腸に到達するまでは少量が吸収されるのみで、結腸では結腸内細菌の作用で産生するアゾ還元酵素によつてSASPはスルファピリジンと5-アミノサリチル酸(即ち、5-ASA)に分解する。エイ・ケイ・エイ・カーン等(The Lancet, 1977年10月29日号、p892)などの研究では、SASPによる結腸および直腸疾患の治療の際の薬理活性物質は5-ASAであることが示されている。スルファサザジン(5-ASA)を結腸および直腸に到達する化学的キャリアーとして単に作用するだけであると考えられる。それらを結びつけるアゾ結合がないものを経口投与した場合、スルファピリジンと5-ASAは結腸に到達する前にはほぼ完全に小腸から吸収される。

SASPを使用した時のスルファピリジン部分に起因する副作用の発生を防ぐために、5-ASAの経口投与について幾つか提案されている。例えば、米国特許明細書NO. 4190716(1980年2月公開)では、芳香族炭素原子と5-ASAの5位の炭素をアゾ結合で架橋した複数の芳香環から構成されている、薬理学的に許容し得る非吸収性の有機ポリマーに5-ASAを共有結合させることが提案されている。

英国特許明細書NO. 2021409(1979年

12月公開)では、5-ASAはある種のクロモグリク酸ニトリウムと同時に投与あるいは併用投与すべきであると提案されている。5-ASA粒子または顆粒の一部または全てをコーティングしたり、あるいはみつろう、カルナウバワックス、ステアリン酸、パルミチン酸またはセチルアルコールのような溶解や消化が緩慢である物質、または半透過性の物質を粒子に散布することにより、5-ASAを徐放化または溶出を調節した製剤に調製することについて言及されている。また、5-ASAのコーティング剤、または非コーティング剤を、胃分泌物に対しては抵抗性および非透過性を示すが、腸分泌物に対しては感受性を示すセランクまたは酢酸セルロースのような物質の遊離した膜で包みコーティングすることについて言及されている。明細書で規定または指摘されているコーティング材のうち、5-ASAが結腸に到達する前に溶出しないうような材質はない。

つい最近では国際特許出願明細書NO. WD81/02671(1981年10月1日公開)とヨーロッパ特許出願明細書NO. 4059A(1981年11月25日公開)に提案されており、これらの特許明細書は本出願の優先日以降に公開されている。前記国際特許出願明細書では、5-ASAの徐放化または溶解徐放剤の調製について提案しており、選択されたコーティング材はエチルセルロースである。セルロース膜

導体以外のコーティング材については記載されておらず、また、錠剤やその他の経口用固型剤とは異なり、コーティングしたものとして記載されているのは顆粒である。

前記ヨーロッパ特許出願明細書には、少なくとも(a) pH 5.5以上でのみ溶解する陰イオン性カルボキシルポリマーの重量が10~85%、および(b)水溶性4級アンモニウム置換アクリルポリマーの重量が15~90%から成るコーティング材で、5-ASAの核をコーティングすることが提案されている。コーティングの厚さは3~60ミクロンで、10~30ミクロンが望ましいこと、および成分(a)に使用する陰イオン性カルボキシルポリマーとしては部分的にメチルエステル化したメタクリル酸が妥当であると述べている。実施例中では、ユードラジツトLおよびユードラジツトL・ユードラジツトS混合物で成分(a)を調製した場合、全てのケースにおいてコーティングはpH 7以下で溶解している。このヨーロッパ特許出願には、引き続き、通常10個以上のコーティング体を含有する投与単位単位のコーティング体が包含されている。コーティング・システムの原理は、胃門部での酸性から中性へのpHの変化が、コーティングの物理的条件を変化させ、その結果、製剤が結腸に到達すると予想される予め決められた時間後に5-ASAが溶出することにあると述べられている。小腸の通過時間は比較的一定している

が、それでも2~5時間にわたって変動するので、遅延体・システムは5-ASAを確実に結腸に限定して溶出させない。

今回、本発明者は、pH 7以下の水性媒体中では不溶でpH 7.5以下で可溶となるような部分的にメチルエステル化したメタクリル酸ポリマーを用い、固形経口製剤を簡単に十分な厚さにコーティングすることにより、5-ASAを確実に特異的に大腸、特に結腸に投与できることを発見した。この遅延体・システムは、コーティング剤が結腸に入るまでは溶解または崩壊しないという点で、既に発表されている遅延体・システムとは異っている。特に、通常患者では結腸の下部で5-ASAが溶出することはない。さらに、このシステムは固形経口製剤そのもののコーティングを意味しており、それに含有されている個々の粒子をコーティングする必要がないため、コーティングした製剤は比較的安価でかつ製造も容易である。この遅延体・システムは臨念的に全く新しいものであり、薬理学的に活性のある物質と陰イオン性ポリマーに広く応用されるものと期待している。

本発明の第1点は、薬理活性物質を含有し、かつ胃酸およびpH 7未満の腸液には不溶で結腸液(例えばpH 7.5未満)には可溶な陰イオン性ポリマーで被覆され、前記被覆が結腸に到達するまでは経口投与形態がそのまま残るような十分な厚みである固形経口投与

形態から成る、薬理活性物質を大腸に選択的に投与するための経口投与可能な薬剤組成物を提供することである。

本発明の第2点は、薬理活性物質を含有し、かつ胃酸およびpH7未満の腸液に不溶で結腸液には可溶の陰イオン性ポリマーで被覆され経口投与形態が結腸に到達するまではその経口投与形態がそのまま残るに十分な量で被覆することから成る、薬理活性物質を大腸に選択的に投与するための経口投与可能な薬剤組成物の製造方法を提供することである。

本発明の第3点は、結腸および直腸疾患患者に対し、本発明の被覆された経口投与形態を投与することによる前記疾患の治療方法を提供することである。

前述の溶解特性を有する陰イオン性ポリマーは、適切な活性物質に適合した場合は勿論、全て本発明対象の疾患の際、利用し得る。しかし、現在好まれるポリマーは、陰イオン性カルボキシ基含有ポリマー、即ち、陰イオン基が少なくとも主として遊離のカルボキシ基および/またはエステル化したカルボキシ基であるポリマーである。特にポリマーはアクリルポリマーであること、および最も望ましいポリマーは、遊離のカルボキシ基とエステル基の比が約1:2であるような部分的にエステル化されたメタクリルポリマー（即ち、ユードラジツトS）であることがよいとされている。先に述べたとおり、陰イオン性ポリ

マーは胃酸およびpH7以下の腸液に不溶でなければならない。しかし、大腸、特に結腸で活性物質が利用されるようにするために、ポリマーは結腸液中、特にpH7.5以下で溶解しなければならない。

コーティングには可塑剤や着色剤、分散剤、タルクおよび/またはステアリン酸マグネシウムなどのコーティング技術でよく知られている添加物を加えることができる（通常は加えるであろう）。特に陰イオン性カルボキシ基含有アクリルポリマーには、量で10~25%の可塑剤、特にフタル酸ジエチルが含まれているであろう。スプレー法またはパン・コーティング法などの従来からの方法がコーティングに用いられている（例えば、ディ・ドレーアー「制御された薬剤放出の投与形態のためのアクリル樹脂基材上へのフィルム・コーティング」Pharma International 1/2(1975)3参照）。前述のとおり、コーティングの厚さは、経口薬剤が結腸に到達するまでは完全な形を維持するように十分な厚さにしなければならない。通常は60~150ミクロンのコーティングが必要とされる。望ましくは、75~125ミクロンの厚さにし、特に80~100ミクロンが望ましい。特定の固形経口薬剤に施行する特定のポリマーの適切な厚さを認識するまでは、試行錯誤の実験が必要なのは明らかであるが、そのような実験は当業者における平均的な技術を有する者の能力の範囲で十分である。

「固形経口投与形態」とは、のみこまれることを望み、コーティングの対象となり得る明らかな形態を有しているいかなる投与形態をも意味する。通常、投与形態は普通の錠剤や硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセルなどのカプセル剤であろう。

経口投与形態には薬理学的に活性のある成分に加え、充填剤（乳糖またはリン酸カルシウムなど）、結合剤（デンプンまたはポリビニルピロリドンなど）、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなど）および崩壊剤（アルギン酸、ナトリウムデンプングリコール酸塩またはバレイショデンプンなど）のような常用の添加物を1種以上含有させてもよい。経口投与形態は、従来からの方法で製造されうる。

本発明の組成物中の活性物質として、大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、特発性直腸肛門炎およびその他の結腸または直腸疾患あるいは肛門の治癒に由来から用いられている化合物が特に興味ある。有効成分の例としては、5-ASA；サリチル酸塩、インドメサシン、イブプロフェンなどの非ステロイド性消炎剤；ハイドロコチゾン、プレドニゾン、プレドニゾン・リン酸エステル、プレドニゾン・メタ硫酸・安息香酸エステルナトリウム、プレドニゾン・リン酸エステルナトリウム、ベクロメサゾン・ジプロピオン酸エステル、ベクロメサゾン・吉草酸エステルなどのステロイド剤；はつか油やその他の揮発性油などの便密

または下痢を緩解する化合物、痔瘻を緩解し自律運動改善する化合物；コレステラミンなどの過剰の胆汁酸を除去する化合物；エリスロマイシン、クロロゲン、ボードクロルヒドロキシキン、ネオマイシン、テトラサイクリンなどの抗生物質または抗寄生虫薬、がある。

本発明は、特に、プレドニゾンまたはその塩、インドメサシン、イブプロフェンそして特に5-ASAの結腸投与に應用される。もつと一般的に言えば、本発明の薬体・システムは、活性物質、特に問題の活性物質を、先に述べたように直腸投与では確実に到達させることができない結腸の右側部に投与する際に特に有用である。

薬理学的に活性のある物質は、経口投与形態中に適切な投与量単位で含まれているであろう。この量は既知の場合もあり、また当業者によって容易に推定できる。多くの場合、本発明の剤型は薬物特異性が高いので、この量は、従来の徐放性または持続性投与形態により現在投与される量よりも少なくてもよいと思われる。

以下の実施例に本発明の組成物について説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

コーティング組成物は、次の成分を含むラッカー状に調製した。

ユードラジツトS 100

3g

フタル酸ジエチル	0.75g
シリコン酸DC200/20CS	0.75g
メタノール 25g	}を加え 100gとする。
ジクロロメタン75g	

上記組成物を下記成分を含有する硬ゼラチンカプセル (Lok-Cap, E. I. Lilly) (サイズNO. 1) に噴霧し、ラッカー乾燥物として  $12 \text{ mg/cm}^2$  (即ち、約100ミクロン) のコーティングを行った。

5-ASA	400mg
乳糖	46mg
ポリビニルピロリドン	20mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg
アルギン酸	10mg
計	480mg

#### 実施例 II

実施例 I のコーティング組成物を、ブレドニソロン 5mg を含有する市販の腸溶錠 (Deltacortril Enteric Pflizer) に塗り、ラッカー乾燥物として  $12 \text{ mg/cm}^2$  (即ち、約100ミクロン) のコーティングを行った。

#### 実施例 III

実施例 I のコーティング組成物を、下記成分を含有する硬ゼラチンカプセル (Lok-Cap, E. I. Lilly) (サイズNO. 1) に塗布し、コーティングを行った。

インドメサシン (有効成分)	10mg
硫酸バリウム (造影剤)	300mg
バレイシロゲン (崩壊剤)	80mg
乳糖 (充填剤)	50mg

硫酸バリウムは、X線造影によりカプセル剤の経路を追跡するために必要であった。

#### 実施例 IV

腸合併症の回復期の患者 (男女各3名、平均年齢57才) から、臨床試験に対する説明をした上での同意を得た。朝食後、空気嚥口法の技法 (エクバークおよびカルスタンド, Svenk. Farm. Tidkr. 1972; 74; 375-78 の記載による) を用いてアクリルを主体とする樹脂 (Eudragit-S, Rohm Pharm GmbH 製) を120ミクロンの厚さにコーティングした特製カプセル剤6個を各患者に服用させた。破膜の厚さの測定を簡便し、カプセルの広部と狭部の境界を測定するために、マイクロメーターを用いてチェックした。各カプセルには、硫酸バリウム (300mg)、バレイシロゲン (20mg) および通常のマーカーとしてスルファピリジン (300mg) が含まれている。服用後5, 8, 12時間目に単純腹部X線撮影を行い、0, 3, 5, 7, 9, 12時間目に採血し、スルファピリジンの血中濃度を測定した。

スルファピリジンは、ショウ (SHAW) の方法

(J. Pharm. Pharmacol. 1980; 32; 67) の要法により、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。分析はLichrosorb 10RP18 結合シリカの逆相カラム (Merck) で行った。移動相は、0.1% テトラブチル水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル・0.05M リン酸二水素カリウム (20:80) であった。スルファピリジンは、260nm の吸光度で検出した。血中サンプルを同量のエタノールで処理し、血漿タンパクを沈降させ、過心分離後の上清をクロマトグラフに注入した。スルファピリジンの濃度は、1~25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲で直線性を示す ( $R=0.99$ ) 測定曲線から直接読み取った。

X線上、カプセルは胃および近位小腸では完全な形を保持していた。数例の患者では、迴位回腸内でカプセルが崩壊したが (36のうち4例)、12時間後には32カプセルが結腸に到達し、うち23個がこの部位で崩壊した。スルファピリジンの血中濃度は、X線所見と密に相関していた。カプセル服用後3時間目には全例とも薬物は検出されず、服用5時間後には2例に検出されたのみであった。その後の検体については、X線上のカプセル崩壊と対応したスルファピリジン濃度の上昇がみられた。最高濃度は服用後12時間目または24時間目に得られ、12時間目の平均濃度は  $8.3 \mu\text{g/ml}$ 、24時間目の平均濃度は  $1.09 \mu\text{g/ml}$  であつ

た。

この結果は、アクリルを主体としたユードラジット S で厚さ120ミクロンにコーティングしたカプセルは、経口摂取後腸内の右側部に到達するまでは完全な形を保持し、結腸で崩壊して内容物を放出することを示している。殆どどの例において腸内のカプセルの位置が収かい組織の位かくと区別して同定できたので、X線による観察は極めて有用であった。スルファピリジンの血中濃度による補足的印像はX線所見に対応したこのマーカーの放出と吸収を確認したにすぎない。スルファピリジンは血中から緩徐に消失し、結腸からの経時的な吸収に伴い血中濃度が上昇するので、有用なマーカーである。5-ASAについては、比較的吸収が強く、アセチル化された後急速に排泄されるので血中濃度は極めて低値であるため、マーカーとしては用いられなかった。

#### 実施例 V

潰瘍性大腸炎または直腸肛門炎の緩解中で1日4錠以上のスルファサラジン錠を服用している72例に患者から、臨床試験に関する説明をした上での同意を得た。緩解は、1ヵ月間血便あるいは粘液が混入していない便を1日3回以内排便した場合と定義した。36例が男、36例が女であった。最初に直腸生検と5枚結腸鏡検査を実施し、粘液が正常 (第1度) または浮腫状 (第2度) の者を試験対象とした。生検検体は病

理学者がコード化して検査し、グレード1（正常）および軽度、中等度、高度の炎症変化を各々グレード2, 3, 4とした。

患者は16週間にわたって日誌カードを完成し、副作用を記録するよう求められた。4, 12および16週後に点検した。試験完了時に、粘膜が正常化したことを確認するために、再度S状結腸鏡検査を行った。症状の再発が早期に認められた患者については、その時点でS状結腸鏡検査を実施した。再燃は、排便回数の増加と下血を伴ない、S状結腸鏡上、炎症性または自発性の粘膜出血（グレード3）あるいは出血や潰瘍を伴う膿の存在（グレード4）が示された場合と定義した。

追加クリニックにおける所定の血球計算と血清コブの検査のために採血し、試験開始時と16週後に血清コブの測定と肝臓機能検査を行った。

試験は偽作偽割り付けによる二重盲検法で実施し、スルファサラジンおよび5-ASAと同一のプラセボを使用した。各患者には、5-ASAのアクチブ錠とスルファサラジンのプラセボ錠、あるいは5-ASAのプラセボ錠とスルファサラジンのアクチブ錠の各2つの組合せを投与した。患者のスルファサラジン常用量は、最少量を1日2錠として継続した。5-ASA錠には400mgが含有されている（即ち、スルファサラジン1錠に含有されている5-ASAの量）。5-

#### 生検

生検を行わなかった例は3例、検体が不十分な例は3例であった。

この二重盲検試験により、アクリルを主体とした樹脂（ユートラジット-S）を厚さ100～130ミクロンにコーティングした5-ASA錠は、大腸炎の慢性維持に対しスルファサラジンと同等に有効であることが示された。72例を対象とし16週間再発を追跡調査したが、既に報告されている研究では多くの例が最初の12週間以内に再発しているもので、代用薬剤がこの期間においてスルファサラジンと同等の有効性があるかどうかを確認するためには、十分な試験方法と考える。

この薬剤は、アレルギーなどの副作用のためスルファサラジンを服用できない大腸炎患者に投与できる可能性がある。大腸炎患者の管理には大きな利益があることを示している。男子不妊症もスルファサラジン製剤に起因している可能性がある。5-ASAは低毒性であるため大量投与が可能であり、その場合治療的にはさらに有効であるかも知れない。

表 1

5-アミノサリチル酸またはスルファサラジンで16週間治療した67例の詳細

患者	5-ASA	SLP
患者数	34	33
性（男/女）	14 20	21 12

ASAは1日3錠（1200mg）以上を投与し、スルファサラジンの高用量を投与している患者には最少導入用量2錠を超えたスルファサラジン1錠につき1錠を増量して投与した。服薬状況は、来院時に返却される錠剤数でチェックした。5-ASA原本はアルドリッチ・ケミカルズから提供を受け、錠剤はエクバークおよびカルスタンド1972（上述）の製法を用い、ローム・ファルマGHBがアクリルを主体とした樹脂（ユートラジット-S）を厚さ100～130ミクロンにコーティングしたものを用いた。

72例中5例が試験から脱落した。女4例、男1例で、その理由は妊娠によるものが2例で便秘によるものが3例であった。さらに、2例は錠剤を規定どおり服用しなかった。残り67例中、15例が再発し、52例が試験を完了した。2群の詳細は表1のとおりである。5-ASA群では9例、スルファサラジン群では6例が再発した。この差は統計的に有意ではない（ $\chi^2$  検定）。

16例が試験中に2枚以上の月間日誌カードで頭痛、嘔気または消化不良の副作用を報告したが、5-ASA群とスルファサラジン群には差がなかった。血液像または血液生化学検査結果には有意な変化がなかった。

61例から得た十分な生検結果により、殆んど患者（61例中51例）に炎症がないことが確認された。4例にグレード2、6例にグレード3の炎症を認めた。

#### 生検

年齢（±SD）	44.9±15.3	50.2±15.6
罹病期間（±SD）	7.2±5.5	9.3±6.4
最後の発症からの期間	1.6±1.4	2.1±2.3

#### 疾患部位

	17	19
直腸肛門炎		
左側部	13	5
広部	4	9
再発	9	6

（P=NS）

#### 実 験 例 Ⅱ

下記処方により錠剤を製造した。

#### プラセボ

成分	5-ASA	400mg
エムコンプレス（賦形剤）	714mg	
ステアリン酸マグネシウム	8mg	25mg
硫酸バリウム	25mg	125mg
焼きアンバー	61mg	6mg
エクスプロタブ（ExploTab 錠剤）	19mg	11.8mg
	727mg	11.5mg
エクスプロタブ		15.7mg
		59.5mg

アクチブ錠とプラセボ錠は、対にして処方し製造した。

錠剤は実施例Ⅰのコーティング液を用い、約120ミクロンの厚さにコーティングした。コーティング液内の錠剤の回転速度は、側面を減少させるために最

低にした。最初の段階では、コーティング液を可能な限り高速で旋剤に噴霧した。コーティングした「アクティブ旋」とプラセボ旋について下記の試験を行った。

ブラセボ

- (a) 6 時間 20 分で 完全に 崩壊。  
(b) 試験開始前の腐食液の pH = 7.21  
(c) 試験後の腐食液の pH = 7.16

ア ク チ ブ

- (a) 6 時間 3 6 分後崩壊 不完全  
(b) 試験開始前の収縮液の  $\text{pH} = 7.16$   
(c) 試験後の収縮液の  $\text{pH} = 8.549$

对照

緩衝液の pH は 7.21、緩衝液の pH は次のとおりであつた。

時間	p H
0	7.21
15分	7.197
30分	7.189
1時間	7.189
2時間	7.185
3時間	7.182
5時間44分	7.181
24時間	7.195

患者におけるコーティング錠のX線検査では、放射線不透過性が予想よりも低かった。このことは、錠剤が

圖 示 查 驗 告

International Application No. PCT/GB 82/00235

1. CLASSIFICATION OF SUBSTANCE BY TYPE OR BY OTHER DESCRIPTIVE SYMBOLS, WHERE APPLICABLE		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
IPC <sup>3</sup> : A 61 K 9/32; A 61 K 9/52		
2. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searches *		
Classification System	Classification Symbols	
IPC <sup>3</sup>	A 61 K 9/00; A 61 K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation In the Event That such Documents are Included in the Fields Searched *		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT **		
Categorization *	Citation of Document, i.e. author, institution, where appropriate, of the relevant document(s)	Reference to Claims No. **
X,Y	Manufacturing Chemist & Aerosol News, vol. 44, no. 6, June 1973, Morgan-Grampian Ltd. (London, GB) R. Lehmann "Acrylic coatings in controlled release tablet manufacture", pages 39-41, see page 40 column 1, line 11 - column 2, line 2; page 41, column 1, last paragraph - column 2, first paragraph	1-11
Y	US, A, 3784683 (PRILLIG et al.) 8 January 1974 see the entire document GB, A, 1219026 (ABOTT) 13 January 1971 (cited in the application)	1-11
Y	GB, A, 2021409 (FISONS LTD-) 5 December 1979 see page 1, lines 121-127; page 4, lines 38-67 (cited in the application)	1-8, 10, 11
Y	The Merck Index, 8th edition, 1968, Merck & Co. (Rahway, US), see page 560 "Zbutrophen"; page 566 "Indomethacin";	9 -/.
<p>* Briefest description of cited documents: 1) "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance; 2) documents which may have direct or indirect bearing on the invention in order to establish the maximum claim of broader nature or their current status; 3) documents referring to oral disclosures, etc., criticism or other remarks; 4) document published after the international filing date but prior to the priority date claimed;</p> <p>** "A" document published after the international filing date but before the priority date claimed and not in compliance with the provisions of Article 8(2) of the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, concerning the principle of priority;</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention can be characterized as novel or inventive by reference to it; "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be characterized as novel or inventive upon review of the document; it contains information or features not known at the time of the international filing relative to a person skilled in the art. "/." document number of the same patent family.</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search *		
4th November 1982		
International Searching Authority *		
EUROPEAN PATENT OFFICE		
Date of Mailing of the International Search Report *		
24th November 1982		
Signature of Authorizing Officer **		
G.J.P. EVERS		

International Application No. PCT/GB 82/00235 2

A. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE REL VARY (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Compu	Can an of Document, 11 with the-Letter, where appropriate, of the relevant passage 11	Reas et to Class No
	pages 861,862 "Prednisolone" --	
Y	R. Voigt: "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 1973, VEB Verlag Volk und Gesundheit (Berlin, DD) see pages 213-218, in particular page 214, second but last paragraph --	1-7
A	Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis vol. 7, part B, 1977, Springer Verlag, (Berlin, DE), see pages 401-403, "Endragit" --	
A	GB, A, 1017674 (HOFFMANN-LA ROCHE) 19 January 1966 see the entire document --	
P.A	Chemical Abstracts, vol. 95, no. 14, 5 October 1981 (Columbus, Ohio, US) B.M. Cordoba et al.: "Diffusion of novocaine in anticore-coated tablets. Part 2.", see page 360, column 2, abstract no. 121042k, Farm. Nueva 1980 46(524), 511-16, 521-5 -----	